远桡专题+经远端桡动脉逆向开通闭塞桡动脉：单中心前瞻性研究经验

袁铭培，林耀望，贝伟杰，等. 远桡专题+经远端桡动脉逆向开通闭塞桡动脉：单中心前瞻性研究经验［J］. 中国全科医学，2022. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0869

袁铭培，林耀望，贝伟杰，刘华东，董少红，孙 鑫*

深圳市人民医院（暨南大学第二临床医学院；南方科技大学第一附属医院），心血管内科，深圳市医学重点学科（SZXK003），心血管微创医学工程技术研发中心，广东深圳 518020

*通讯作者孙鑫，博士，副主任医师，硕士生导师，E-mail 为 sunxinflying@163.com

临床试验注册号：NCT04861389

摘要　背景：经桡动脉入径行冠脉介入诊疗术后桡动脉闭塞（RAO）发生率较高。**目的：**本研究评估了经远端桡动脉入径（dTRA）进行 RAO 逆向开通的可行性。**方法：**2019 年 6 月至 2021 年 12 月，对 44 例冠脉介入诊疗术后发生 RAO 并有相应症状的患者行 dTRA 逆向开通 RAO 治疗。记录住院期间不良事件发生，并于术后 3、6、12 月进行多普勒超声检查桡动脉的通畅率。**结果：**39 例患者成功开通 RAO，5 例患者未能开通 RAO，手术成功率为 88.6%。与成功组相比，失败组的患者吸烟和/或糖尿病比例明显更高（80.0% vs. 33.3%，*P*=0.046），既往接受过至少 3 次冠脉介入诊疗术的比例更高（60.0% vs. 12.8%，*P*=0.011），慢性闭塞比例更高（100.0% vs. 51.28%，*P*=0.041）。两组各有 1 例患者在穿刺部位出现轻微出血，各有 1 例发生血肿。术后 3 个月、6 个月和 12 个月，成功组患者的桡动脉通畅率分别为 48.7%、43.6%和 35.9%。**结论：**dTRA 逆向开通 RAO 具有较高的成功率，但在随访时通畅率低于 50%。

关键词：经远端桡动脉入径；逆向开通；桡动脉闭塞；冠脉介入诊疗手术

Retrograde recanalization of radial artery occlusion via the distal transradial artery: a single-center experience

Mingpei Yuan; Yaowang Lin; Weijie Bei; Huadong Liu; Shaohong Dong; Xin Sun*

Shenzhen People's Hospital (The Second Clinical Medical College, Jinan University; the First Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology), Department of Cardiology, Cardiovascular Minimally Invasive Medical Engineering Technology Research and Development Center, Shenzhen Key Medical Disciplin (SZXK003), Shenzhen 518020, Guangdong, China

***Corresponding authors:**Xin Sun, E-mail: sunxinflying@163.com

ABSTRACT　Background: Radial artery occlusion (RAO) often occurs after catheterization when using a transradial artery approach. **Objective:** This prospective study assessed the success and feasibility of accessing the distal transradial artery (dTRA) for retrograde recanalization of RAO. **Methods:** From June 2019 to December 2021, 44 consecutive patients who had undergone cardiac catheterization resulting in RAO were given retrograde recanalization via the dTRA. According to the result of the procedure (primary endpoint), patients' cases were analyzed as successful or failed.

Rates of post-operative patency and adverse events were calculated up to 12 months. **Results:** The procedural success rate was 88.6%. Compared with the successful group, a significantly higher percentage of patients in the failed group were current smokers and/or suffered from diabetes mellitus (each, 80.0% cf. 33.3%, *P*=0.046); had undergone at least 3 previous cardiac catheterizations (60.0% cf. 12.8%, *P*=0.011), and exhibited chronic total occlusion (100.0% cf. 51.28%, *P*=0.041). In each group, one patient each had minor bleeding at the access site and hematoma. The patency rates in the successful group at postoperative 3, 6, and 12 months were 48.7, 43.6, and 35.9%, respectively. **Conclusion:** The dTRA approach for retrograde recanalization of RAO showed a high procedural success rate, but with patency rates of less than 50% at follow-up.

Key words: Distal transradial artery; Retrograde recanalization; Radial artery occlusion; Coronary angiography; Percutaneous coronary intervention

前言

与经股动脉入径相比，经桡动脉入径（Transradial artery access, TRA）因为相关并发症较少，已被用于 90%以上的冠脉介入诊疗手术中[1]。但 TRA 也存在不足之处，其导致的桡动脉闭塞（radial artery occlusion, RAO）具有较高的发生率。PROPHET 研究显示，在术后 24 小时和术后 30 天的随访中，RAO 的发生率分别为 12%和 7%[2]。一旦发生 RAO，无法经该路径再次行介入诊疗，无法作为动脉桥血管进行冠状动脉旁路移植术和动静脉造瘘备用动脉进行血液透析治疗。

发出掌浅支之后的桡动脉被称为远端桡动脉，最新研究[3]证实经远端桡动脉入径（Distal transradial artery access, dTRA）行冠脉介入诊疗术同样安全有效，患者术中更为舒适，且术后压迫时间、出血并发症及动脉闭塞率均显著减少。远端桡动脉因手掌双重供血的解剖结构，即使桡动脉闭塞，亦可有血液通过掌浅弓及掌深弓到达远端桡动脉，穿刺成功后可通过此入径完成桡动脉的开通。2018 年，Balaban 等[4]报道了 25 例 dTRA 逆行开通 RAO 后行冠脉造影检查的临床研究。2021 年，Shi 等[5]在一项 15 例患者的临床研究中证实通过 dTRA 对 RAO 进行再通是安全有效的。然而，目前仍缺乏大样本人群和长期随访数据。

因此，我们开展了一项前瞻性临床研究，评估 dTRA 逆行开通 RAO 的成功率，分析再通手术失败的潜在预测因素，并进行了 12 个月的随访。

1 研究方法

1.1 研究设计

本研究为单中心前瞻性研究，并在 Clinical Trials.gov（NCT04861389）进行了注册。深圳市人民医院的伦理审查委员会批准了该研究方案（LL-ZLJS-2021082）。

2019 年 6 月至 2021 年 12 月，于深圳人民医院心血管内科连续纳入 44 例患者。纳入标准：(1)既往 TRA 行冠脉介入诊疗术后发生 RAO；(2)伴有手臂无力或剧烈疼痛；(3)胸痛需进一步评估冠脉情况。排除标准：(1)需行急诊冠脉介入治疗的急性冠脉综合征患者；(2)未能触及尺动脉搏动；(3)心源性休克。

根据手术成功与否，将患者分为成功组（n=39）或失败组（n=5）。其中，手术成功的定义为桡动脉造影前向

血流恢复，且多普勒超声检测确定血流恢复；手术失败定义为桡动脉造影前向血流未恢复。

1.2 手术过程

所有患者的手术均由一位在 dTRA 方面经验丰富的医生（孙鑫医生）完成。穿刺置鞘使用 Cordis 的 Avanti 桡动脉穿刺鞘组。于鼻烟窝及合谷穴解剖区域触摸远端桡动脉搏动，搏动最强的位置为穿刺点，2-3 ml 利多卡因局部麻醉后采用改良的 Seldinger 穿刺法进行穿刺。成功穿刺后，使用刀片破皮后沿穿刺导丝送入桡动脉鞘管，将鞘管头端送入动脉内 2-3cm（图 1A），经鞘管推注肝素（70-100 IU/kg）。进行桡动脉造影以观察桡动脉、闭塞端、血栓负荷和侧支的解剖结构（图 1 B 和 C）。对于急性闭塞或具有高血栓负荷的慢性闭塞，直接通过桡动脉鞘管（7F 薄壁鞘管更合适）或通过抽吸导管进行血栓抽吸（图 1 D）。如果为非血栓负荷的慢性闭塞或抽吸不成功及抽吸后血流恢复欠佳，则进行球囊成形术，如有必要，可使用 0.014 导丝或 0.025 导丝进行辅助（图 1 E）。对急性闭塞或慢性闭塞伴高血栓负荷的患者再通治疗后，通过微导管（日本 Terumo）给予尿激酶连续溶栓治疗 6 至 12 小时（图 1 F）。最后行桡动脉造影确认桡动脉前向血流是否恢复（图 1 G）。

在患者住院期间观察出血及血肿等并发症，出院前及术后 3 个月，6 个月和 12 个月使用多普勒超声（Handydop Pro, Medisound Medical Device）评估桡动脉的通畅性。

1.3 研究终点

主要终点是 RAO 逆向再通的成功率，定义为桡动脉造影前向血流恢复，且多普勒超声检测确定血流恢复。次要终点包括失败的可能预测因素、手术并发症和随访期间（术后 3，6，12 个月门诊随诊）桡动脉通畅率。

1.4 统计分析

使用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析。计量数据显示为均值±标准差或计数数据显示为数量加百分比。采用 *t* 检验分析呈正态分布的计量数据的组间差异。卡方检验或费舍尔精确检验用于计数数据的组间差异分析。$P<0.05$ 的差异被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 手术成功率和基线特征

共 44 例患者中，39 例成功开通 RAO，5 例未能开通 RAO，手术成功率为 88.6%（表 1）。与成功组相比，失败组的患者吸烟和/或糖尿病比例明显更高（80.0% vs. 33.3%，P=0.046），既往接受过至少 3 次冠脉介入诊疗术的比例更高（60.0% vs. 12.8%，P=0.011），慢性闭塞比例更高（100.0% vs. 51.28%，P=0.041）。两组间未发现其他显著差异。

表 1.成功组和失败组的基线特征

Table1. Baseline characteristics of the successful and failed groups

分组	成功组 n=39	失败组 n=5	χ^2（t）值	P 值
年龄（岁）	58.26±12.70	66.0±11.77	-1.29^a	0.228
男性 n(%)	25 (64.10)	3 (60.00)	0.147	0.986

体重指数（kg/m^2）	24.73±3.35	25.51±3.26	-0.494^a	0.635
术中收缩压（mmHg）	132.20±22.26	127.23±23.29	-0.451^a	0.660
术中心率（次/分）	67.2±15.09	81.05±17.97	1.646^a	0.108
高血压史 n(%)	24 (61.54)	3 (60.00)	0.004	0.948
糖尿病史 n(%)	13 (33.33)	4 (80.0)	3.978	0.046
吸烟 n(%)	13 (33.33)	4 (80.0)	3.978	0.046
既往接受冠脉诊疗术次数 n(%)				0.020
1 n(%)	30 (76.92)	1 (20.0)	6.742$^\#$	0.009
2 n(%)	4 (10.26)	1 (20.0)	0.408$^\#$	0.523
3 n(%)	5 (12.82)	3 (60.00)	6.481	0.011
闭塞状态				
急性冠脉完全闭塞 n(%)	19 (48.72)	0 (0)	6.891	0.041
慢性冠脉完全闭塞 n(%)	20 (51.28)	5 (100)	/	/
肾小球滤过率估计值（ml/min）	76.67±18.32	75.28±31.60	-0.096^a	0.890
左室射血分数（%）	52.80±3.56	53.16±13.18	0.136^a	0.893
诊断				
急性 ST 段抬高型心肌梗死 n(%)	8 (20.51)	3 (60.00)	0.453	0.137
急性非 ST 段抬高型心肌梗死-急性冠脉综合征 n(%)	6 (15.38)	0 (0)	/	/
稳定性冠脉疾病 n(%)	25 (64.10)	2 (40.00)	/	/
治疗方案				
双联抗血小板治疗 n(%)	37 (100)	5 (100)	/	1.0
抗凝治疗 n(%)	2 (5.13)	0 (0)	0.263$^\#$	0.077

注：^{a}表示 t 值; $^\#$表示 Fisher 检验

2.2 手术和术后的特征

除球囊成形术比例外，成功组与失败组在手术和术后的特征方面无显著差异（表 2）。成功组的手术时间从 15 分钟到 66 分钟不等。成功组中有 37 名（84.09%）患者在桡动脉成功再通后立即接受了冠脉造影或冠脉介入治疗。两组各有 1 例患者在穿刺部位出现轻微出血，各有 1 例发生血肿，两组间均无统计学差异。

表 2：成功组和失败组的手术和术后的特征

Table 2. Procedural and post-procedural characteristics of the successful and failed groups

分组	Successful 成功组 n=39	Failed 失败组 n=5	χ^2（t）值	P
手术时间（分钟）	43.79±9.40	50.40±5.81	-1.451^a	0.064

导丝				
0.014 n(%)	22 (56.41)	5 (100)	20.23	0.052
0.025 n(%)	20 (51.28)	4 (80.0)	18.94	0.230
球囊辅助 n(%)	35 (89.74)	5 (100)	24.43	0.458
介入治疗				
血栓抽吸术 n(%)	17 (43.59)	0(0)	10.32[#]	0.067
血管成形术 n(%)	37 (94.87)	0(0)	26.73[#]	0.000
术后特征				
手术总花费（元）	2352.84±87.15	2317±115.08	-1.43[a]	0.768
穿刺部位轻微出血 n(%)	1 (2.56)	1 (20.0)	1,32[#]	0.082
血肿 n(%)	1 (2.56)	1 (20.0)	1.32[#]	0.082

注：[a] 表示 *t* 值，[#]表示 Fisher 检验。手术时间：从穿刺 dTRA 至桡动脉造影前向血流恢复或停止干预 RAO。

2.3 随访时的通畅率

在成功组，术后 3 个月、6 个月和 12 个月的多普勒超声随访中，通畅率分别为 48.7%（19/39）、43.6%（17/39）和 35.9%（14/39）。



图 1：RAO 的桡动脉再通过程。（A）于鼻烟窝及合谷穴解剖区域置入桡动脉鞘管（6F），深度约为 2 至 3 厘米。（B 和 C）进行桡动脉造影以观察桡动脉、闭塞端、血栓负荷和侧支的解剖结构。（B）急性冠脉完全闭塞。（C）慢性冠脉完全闭塞。（D）对于急性闭塞或高血栓负荷的慢性闭塞，直接通过桡动脉鞘管或通过抽吸导管进行血栓抽吸。（E）RAO 的球囊成形术。（F）通过微导管（日本 Terumo）给予尿激酶进行溶栓治疗。（G）行桡

动脉造影确认桡动脉是否开通。

3 讨论

这项前瞻性临床研究的主要发现是，对于由既往冠脉介入诊疗手术引起的 RAO 进行 dTRA 逆向再通治疗成功率为 88.6%。因此，dTRA 逆向开通 RAO 的方法是可行的。然而，在手术后 12 个月内的随访中，桡动脉通畅率较低，不到 50%。

RAO 是 TRA 行冠脉介入诊疗手术的常见并发症，其发生率为 0.8%到 38%不等[6-7]。与 RAO 发生相关的因素包括体重指数、糖尿病、鞘管大小、抗凝剂使用和止血时间[6, 8]。虽然由于有掌浅弓的双重血供很少引起严重的手部缺血，但 RAO 仍然可能影响手臂的体力活动或因急性闭塞而引起剧烈疼痛。RAO 还限制了再次行冠脉介入诊疗手术的桡动脉入径，尽管股动脉可用作替代方案，但是增加了入径并发症，并且降低患者手术舒适度[9]。除此之外，肾功不全的患者发生 RAO，可使其桡动脉失去了作为动静脉瘘备用动脉的机会[10]。

自 2017 年以来，dTRA 作为冠脉介入诊疗手术新的途径，其潜在优势引起了心脏介入医生的广泛关注[3, 11-12]。一些研究探索了 dTRA 逆向开通 RAO 可行性。2018 年，Sheikh 等[13]报道了 1 例通过 dTRA 成功对一名既往行冠脉搭桥术、多次行冠脉介入诊疗手术和严重外周血管疾病病史的患者完成左侧 RAO 再通治疗。Li 等[14]报道了 1 例在急诊冠脉介入手术后发生 RAO 的案例，通过 dTRA 成功进行了桡动脉再通。此外，小样本的临床研究也证实 dTRA 对于 RAO 的逆向再通是安全且有效的，其成功率为 88%到 93%不等[4-5]。在本研究中，手术成功率与之前临床研究相似，为 88.6%。

本研究中，与成功组相比，失败组患者中糖尿病史、吸烟、慢性闭塞以及既往 3 次或 3 次以上冠脉介入诊疗手术的比例明显更高。这些因素与桡动脉痉挛、钙化和侧支循环不良有关，可能是导致手术失败的潜在原因。

该手术最常见的并发症是穿刺部位出血及血肿[4, 15]，但与传统桡动穿刺相比，手术并发症均比较低[16]。应注意以下几点。首先，术者应该在 dTRA 方面具有丰富经验，特别是有较高穿刺成功率。超声可以准确引导 dTRA 穿刺，提高穿刺成功率[17-18]。其次，鞘管不应插入太深，而应仅推进到 2 至 3 厘米的深度。如果回抽鞘管未见血液流出，应当要确认鞘管是在闭塞的节段或血栓之中，而不是在血管假腔中。最后，球囊跟踪技术可以辅助导丝通过闭塞段[5]。

RAO 逆向再通的远期预后尚不清楚。Balaban 等[4]报道显示对于 RAO 再通治疗中给予药物涂层球囊治疗的 14 例患者，在术后 1 个月的随访中，通畅率仅为 33.4%。在我们的研究中，术后 3 个月、6 个月和 12 个月的通畅率分别为 48.72%、43.59%和 35.90%。通畅率高于先前的研究，并且没有使用药物涂层球囊。这个可能是由于动脉狭窄形成的不同机制导致的。已有研究证明药物涂层球囊对预防动脉粥样硬化引起的狭窄有效且持久，但在功能失调的透析通路或由反复穿刺引起的 RAO 中却效果不佳[19-20]。当然，我们还需要进一步设计 RCTs 研究进一步证实药物球囊在维持桡动脉通畅率的作用。

基于随访时的较低通畅率，dTRA 逆向开通 RAO 手术可能更适合用于桡动脉闭塞同时需要择期行冠脉介入诊疗的患者，同时也能降低手术的成本，因为 RAO 逆向再通治疗的相关手术材料可以继续用于随后的冠脉介入诊疗中。而对于那些一年内无冠脉介入诊疗手术需求且无症状的 RAO 患者，dTRA 逆向再通术可能不利于保持桡动脉的通畅性。

本研究具有一定局限性。首先，失败组的患者数量少，没有进行多元逻辑分析及倾向性匹配分析来确定失败的预测因素。本研究未开展药物涂层球囊应与普通球囊进行比较以确定其是否适合于 RAO 的治疗。其次，本研究未分析从多普勒超声获得的血管参数，包括手术前后的桡动脉直径等。最后，本研究只在单中心进行，这些结果需要更大规模以及多中心的随机对照试验来证实。

4 结论

dTRA 逆向开通 RAO 具有可行性，其手术成功率高达 88.6%，但远期通畅率低于 50%。

5 作者贡献

孙鑫提出想法并制定整体研究目标，袁铭培执行研究并撰写论文，林耀望、贝伟杰、刘华东、董少红收集数据。

6 利益冲突情况

本研究不存在利益冲突。

7 参考文献

[1]Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, et al.: Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004, 44(2):349-356.

[2]Pancholy S, Coppola J, Patel T, Roke-Thomas M: Prevention of radial artery occlusion-patent hemostasis evaluation trial (PROPHET study): a randomized comparison of traditional versus patency documented hemostasis after transradial catheterization. Catheter Cardiovasc Interv 2008, 72(3):335-340.

[3]Kiemeneij F: Left distal transradial access in the anatomical snuffbox for coronary angiography (ldTRA) and interventions (ldTRI). EuroIntervention 2017, 13(7):851-857.

[4]Balaban Y, Elevli MG: It is both possible and safe to perform coronary angiography through the same radial artery, after retrograde recanalization of radial artery occlusion, following a previous coronary angiography. J Interv Cardiol 2018, 31(6):957-963.

[5]Shi G, Li F, Zhang L, Gong C, Xue S, Song Y, et al.: Retrograde Recanalization of Occluded Radial Artery: A Single-Centre Experience and Literature Review. J Endovasc Ther 2022:15266028211067732.

[6]Rashid M, Kwok CS, Pancholy S, Chugh S, Kedev SA, Bernat I, et al.: Radial Artery Occlusion After Transradial Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc 2016, 5(1).

[7]Hahalis G, Aznaouridis K, Tsigkas G, Davlouros P, Xanthopoulou I, Koutsogiannis N, et al.: Radial Artery and Ulnar Artery Occlusions Following Coronary Procedures and the Impact of Anticoagulation: ARTEMIS (Radial and Ulnar ARTEry Occlusion Meta-AnalysIS) Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc 2017, 6(8).

[8]Garg N, Madan BK, Khanna R, Sinha A, Kapoor A, Tewari S, et al.: Incidence and predictors of radial artery occlusion after transradial coronary angioplasty: Doppler-guided follow-up study. J Invasive Cardiol 2015, 27(2):106-112.

[9]J.-H. Roh and J.-H. Lee. Distal radial approach through the anatomical snuff box for coronary angiography and percutaneous coronary intervention. Korean Circulation Journal, vol. 48, no. 12, pp. 1131–1134, 2018.

[10]黄加君,张振建,王能.经远端桡动脉治疗动静脉内瘘狭窄的临床应用[J].心脑血管病防治,2022,22(2):85-87.DOI:10.3969/j.issn.1009-816x.2022.02.022.

[11]Amin MR, Banerjee SK, Biswas E, Paul N, Mahabub EE, Ahmed SF, et al.: Feasibility and Safety of Distal Transradial Access in the Anatomical Snuffbox for Coronary Angiography and Intervention. Mymensingh Med J 2019, 28(3):647-654.

[12]Koutouzis M, Kontopodis E, Tassopoulos A, Tsiafoutis I, Katsanou K, Rigatou A, et al.: Distal Versus Traditional Radial Approach for Coronary Angiography. Cardiovasc Revasc Med 2019, 20(8):678-680.

[13]Sheikh AR, Abdelaal E, Sastry S, Karim S, Zeb M: Novel Distal Left Radial Artery Access in Anatomical Snuffbox for Recanalization of Proximal Radial Artery Total Occlusion and Percutaneous Coronary Intervention Through Left Internal Mammary Artery. Circulation: Cardiovascular Interventions 2018, 11(7):e006579.

[14]Li F, Shi G-W, Zhang B-F, Yu X-L, Huang H-M, Xiao J-Q, et al.: Recanalization of the occluded radial artery via distal

transradial access in the anatomic snuffbox. . BMC Cardiovasc Disord 2021, 2021 Feb 2;21(1):67. .
[15]Schulte-Hermes M, Klein-Wiele O, Vorpahl M, Seyfarth M: Feasibility of Transradial Access for Coronary Interventions Via Percutaneous Angioplasty of the Radial Artery in Cases of Functional Radial Occlusion. J Invasive Cardiol 2018, 30(10):355-359.
[16]赵明明,薛月芹,王艳,王英芝,周纪星,赵蒙.经远端桡动脉行冠状动脉介入诊疗可行性和安全性的 Meta 分析[J].中国循环杂志,2021,36(12):1173-1179.DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2021.12.005）
[17]Naito T, Sawaoka T, Sasaki K, Iida K, Sakuraba S, Yokohama K, et al.: Evaluation of the diameter of the distal radial artery at the anatomical snuff box using ultrasound in Japanese patients. Cardiovasc Interv Ther 2019, 34(4):312-316.
[18]Hadjivassiliou A, Kiemeneij F, Nathan S, Klass D: Ultrasound-guided access to the distal radial artery at the anatomical snuffbox for catheter-based vascular interventions: a technical guide. EuroIntervention 2021, 16(16):1342-1348.
[19]Maleux G, Vander Mijnsbrugge W, Henroteaux D, Laenen A, Cornelissen S, Claes K, et al.: Multicenter, Randomized Trial of Conventional Balloon Angioplasty versus Paclitaxel-Coated Balloon Angioplasty for the Treatment of Dysfunctioning Autologous Dialysis Fistulae. J Vasc Interv Radiol 2018, 29(4):470-475.e473.
[20]Kitrou P, Parthipun A, Diamantopoulos A, Padayachee S, Karunanithy N, Ahmed I, et al.: Paclitaxel-coated balloons for failing peripheral bypass grafts: the BYPACS study. J Cardiovasc Surg (Torino) 2014, 55(2):217-224.